

Терапия гипотензии у новорождённых



Zotter H
Division of Neonatology
Department of Pediatrics
Medical University of Graz
Auenbruggerplatz 30
A-8036 Graz
Austria
heinz.zotter@klinikum-graz.at



Клиническая характеристика неонатальной гипотензии (шока)

- Новорождённые с очень низкой массой тела при рождении, переживающие ранний неонатальный период
- Новорождённые с гемодинамически значимым ОАП, с очень низкой массой тела при рождении, склонные к гипотензии
- Недоношенные и доношенные новорождённые, перенесшие перинатальную асфиксию/депрессию
- Недоношенные, реже доношенные новорождённые, с относительной адреналовой недостаточностью и резистентностью к инотропам и вазопрессорам
- Новорождённый, имеющий артериальную гипотензию на фоне ССВО (сепсис, НЭК)

Ранний неонатальный период у новорождённых с ОНМТ

- Неспособность незрелого миокарда эффективно работать на фоне резко возросшего ОПСС
- Церебральное сосудистое русло может реагировать на снижение сердечного выброса не вазодилатацией, а вазоконстрикцией, что приведёт к снижению церебральной перфузии, даже на фоне нормальных цифр АД (поскольку при этом церебральные сосуды реагируют на снижение выброса, как орган с «низким приоритетом»)
 - » Avery's diseases of the newborn. 8th Edition. Philadelphia: WB Saunders Co; 2004. p. 398-409
 - » Pediatr Res 2004;55:400-5
 - » Arch Dis Child 2000;82:188

Новорожденные с ОНМТ, имеющие гемодинамически значимый ОАП

- Фармакологическое закрытие протока (профилактика ОАП у новорождённых с ОНМТ путём введения ингибиторов циклооксигеназы)
- Частота успешной фармакологической коррекции ОАП имеет обратную зависимость от степени незрелости
 - » J Pediatr 1995;126:333-44
 - » NeoReviews 2004;5:22-6

Недоношенные и доношенные новорождённые в состоянии перинатальной депрессии

- Сопровождается полиорагнной дисфункцией
- Периферическая и лёгочная вазоконстрикция
- Сердечная недостаточность
- Лактат-ацидоз
- Гипоксемия
- Олигурия – анурия
- В наиболее тяжёлых случаях:
 - Дисфункция миокарда
 - Периферическая вазодилатация
 - Утечка на уровне капиллярного русла
 - Относительная и абсолютная гиповолемия

Недоношенные, реже доношенные новорождённые, с относительной адреналовой недостаточностью и резистентностью к инотропам и вазопрессорам

- Гипотония, резистентная к прессорам
(недостаточность глюкокортикостероидов):
 - Проблемы, связанные с чувствительностью адрено-рецепторов
 - Относительная адреналовая недостаточность
- Незрелость гипоталамо–гипофизо-адреналовой системы
- Часто встречается у недоношенных
 - » Pediatrics 2001;107:1070-4
 - » Pediatr Res 2002;51:422-4

Новорождённый, имеющий артериальную гипотензию на фоне ССВО (сепсис, НЭК)

- Системная вазодилатация
 - Бактериальный эндотоксин
 - Продукция провосполительных цитокинов
 - Нерегулируемый выброс местных вазодилататоров (простагландины, оксид азота, ...)
- Повышение утечки на уровне капилляров

Основные моменты (1)

- Терапия должна быть основана на доступной клинической информации и гемодинамических данных, а также с учетом патогенеза неонатального шока.
- Основой патогенетически обоснованной терапии должен быть мониторинг гемодинамики, эхокардиография и в меньшей степени косвенные признаки нарушения тканевой перфузии.
- На начальном этапе лечения неонатального шока при отсутствии эхокардиографии следует ориентироваться на клиническую картину.

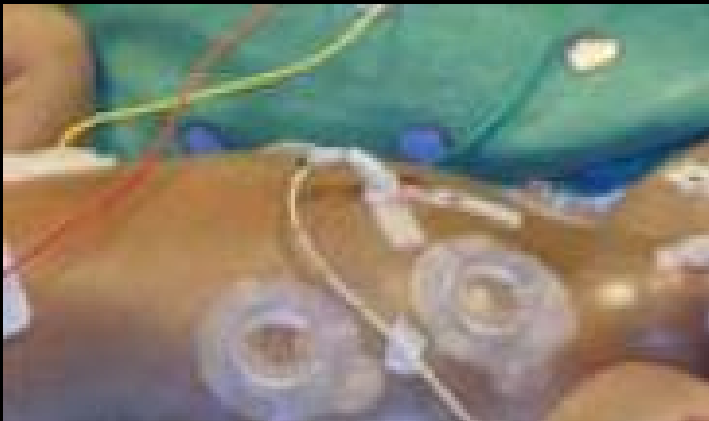
ОСНОВНЫЕ МОМЕНТЫ (2)

- Перегрузка малого круга и связанное с этим обеднение системного кровотока являются основной причиной гипотензии при наличии ОАП, если фармакологическая коррекция оказалась неэффективной, терапия должна быть направлена на снижение лево-правого шунта через проток до момента хирургической коррекции.
- Низкие дозы гидрокортизона могут быть эффективны при гипотензии, резистентной к к инотропам и вазопрессорам, однако следует помнить о побочных эффектах.
- Септический шок у новорождённого может протекать как с периферической вазодилатацией, так и с системной и лёгочной вазоконстрикцией, это следует учитывать при подборе терапии.

Мониторинг артериального давления



Неинвазивный
(осциллометрический)
мониторинг



Инвазивный
мониторинг
(артериальный катетер;
центральный, в лучевой
артерии)

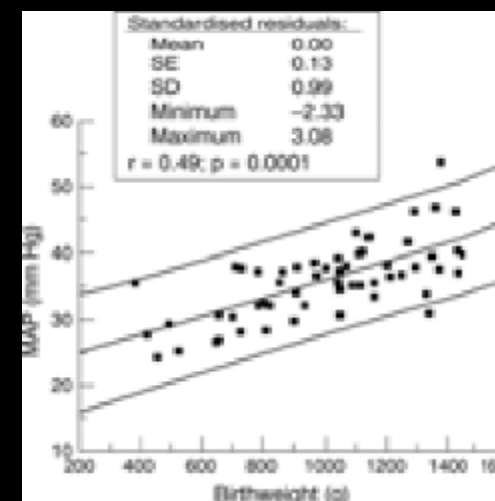
Среднее артериальное давление у недоношенных в течение первых 24 часов

- Величины с 5. по 10. перцентили для САД (mmHg) соответствуют гестационному возрасту (в неделях)
 - » Clin Perinatol 1999;26:981-6
 - » Arch Dis Child Fet Neonat Ed 1999;81:168-70

Geburtsgewicht	Angegebener mittlerer Blutdruckwert
< 1000 g	30 - 37 mmHg (4,0 - 4,7 kPa)
1000 - 1499 g	31 - 40 mmHg (4,1 - 5,3 kPa)
1500 - 2000 g	40 - 45 mmHg (5,3 - 6,0 kPa)
2000 - 3000 g	47 mmHg (6,0 kPa)
> 3000 g	50 mmHg (6,7 kPa)
2/3 Frühgeborene	3 - 5 mmHg
2/3 Keifgeborene	5 - 9 mmHg

Table 2 Lower 95% CI for MAP (mm Hg) vs gestational age (weeks)

Gestational age	23	24	25	26	27	28	29	30	31	32	33	34	35
0-12 hours	20	21	22	23	25	26	27	28	29	30	31	32	33
13-24 hours	20	22	23	25	27	28	29	30	32	33	35	36	37



Нормальное артериальное давление

- Важные факторы
 - Масса
 - Срок гестации
 - Постнатальный возраст
- $AD = CB \times OPCC$
 - АД артериальное давление
 - СВ сердечный выброс
 - ОПСС общее периферическое сосудистое сопротивление
- Сердечный выброс (мл/кг/мин) одинаков у доношенных и недоношенных (при отсутствии ОАП)
- Повышение АД при увеличении гестационного возраста связано с возрастанием ОПСС

Определение неонатальной ГИПОТЕНЗИИ

- Исключая новорождённых с ОНМТ в первые 24 часа постнатальной жизни, у остальной неонатальной популяции ауторегуляция соотношения АД и тканевой перфузии находится в достаточно узких пределах.
- **Существует очень малое число проспективных исследований, подтверждающих это!**
 - » Early Hum Dev 2005;81:399-404
 - » Pediatrics 2004;114:1591-6

Патофизиология гипотензии

- Дисфункция миокарда
- Нарушение регуляции тонуса периферического сосудистого русла
- Абсолютная или относительная адреналовая недостаточность
- Низкая чувствительность рецепторов
- Гиповолемия

Дисфункция миокарда

- Наиболее частой первичной причиной гипотензии у недоношенных в раннем неонатальном периоде является **нарушение регуляции периферической вазомоторики.**

Нарушение регуляции периферической вазомоторики

- Оксидантный стресс
- Неинфекционные стимулы
- Нарушение функции миокарда
- Сепсис (медиаторы воспаления)
- Абсолютная гиповолемия у больного недоношенного новорождённого **редко** является первичной причиной гипотензии в раннем неонатальном периоде!

Гиповолемия

- Нет взаимосвязи между объёмом жидкости в сосудистом русле и АД у недоношенных новорожденных
- Эффективность дофамина без введения дополнительного объёма жидкости составляет $>90\%$
- Изолированная волевическая нагрузка эффективна в 40% в течение первых суток жизни

Физраствор vs альбумин

- Эффективность вводимого раствора зависит от его количества, а не от содержания в нем белка
- Физиологический раствор NaCl также эффективен, как 5% альбумин
- Использование альбумина при лечении шока у взрослых связано с повышением заболеваемости и смертности

Вазопрессоры и инотропы

- Существует ли препарат или их сочетание, которыми можно эффективно лечить гипотензию и тем самым нормализовать тканевую перфузию, привести её в соответствие с гестационным возрастом?
- **НЕТ!**
- Три основные причины:
 - У новорождённых с ОНМТ вскоре после рождения АД является плохим показателем величины ОЦК
 - Лечение должно проводиться с учетом этиологии и патогенеза неонатального шока
 - Тяжёлое заболевание и относительная адреналовая недостаточность изменяет экспрессию адрено-рецепторов, поэтому сложно прогнозировать гемодинамический ответ пациента на введение препарата

Механизмы действия инотропов и вазопрессоров

- Вазопрессоры
 - Допамин
 - Адреналин
- Инотропы
 - Добутамин
 - Милринон

» Biol Neonate 2006;89:340-2

Эффекты допамина (1)

- Повышение системного артериального давления
 - Повышение ОПСС (постнагрузки)
 - Увеличение силы сердечных сокращений
- Увеличение эффективного ОЦК (преднагрузки)
 - Снижение емкости венозного русла
- Увеличение почечного кровотока
 - Селективная вазодилатация почечных сосудов
- Не оказывает прямого влияния на мозговой и мезентериальный кровоток

Эффекты допамина(2)

- Активация дофаминергических рецепторов почечных сосудов
 - Увеличение общего почечного кровотока
 - Увеличение кровотока в корковом слое
 - Увеличение кровотока в мозговом слое
 - Увеличение скорости клубочковой фильтрации
- Активация почечных тубулярных дофаминергических рецепторов
 - Усиление экскреции фосфатов, бикарбоната, натрия и воды

Этот эффект возникает на 23-24 неделе гестации

Эффекты адреналина

- Стимуляция α - и β - адренорецепторов сердечно-сосудистой системы
- Обладает бóльшим потенциальным инотропным эффектом, чем допамин
- Усугубляет лактат – ацидоз
- Усиливает глюконеогенез
- Может вызвать гипертрофическую кардиомиопатию (обратимую)

» Pediatrics 2005;115:1501-12

» Biol Neonate 2006;89:340-2

Эффекты добутамина

- Кардиоселективный симпатомиметический препарат с α - и β -адреномиметическим и прямым инотропным эффектом
- Умеренный хронотропный эффект
- Снижает ОПСС
- У недоношенных новорождённых обычно увеличивает артериальное давление путём увеличения сердечного выброса без выраженного влияния на ОПСС (поскольку созревание β -адренорецепторов происходит позже, чем созревания α -адренорецепторов)
- Добутамин является препаратом выбора на начальном этапе терапии гипотензии у новорождённого с дисфункцией миокарда без признаков периферической вазодилатации

» Neoreviews 2004;5:22-6

Эффекты милринона

- Ингибитор фосфодиэстеразы -III
- Увеличивает внутриклеточную концентрацию цАМФ
- Улучшает сократительную функцию миокарда
- Снижает лёгочное сосудистое сопротивление
- Нет данных относительно его эффективности у новорождённых, исключая ВПС (синдром низкого сердечного выброса)

» Circulation 2003;107:996-1002

Допамин vs добутамин (1)

- Допамин более эффективен, чем добутамин
- Добутамин селективно стимулирует β - и α -адренорецепторы и обладает выраженным инотропным эффектом
- Положительный инотропный эффект допамина обусловлен
 - Прямой стимуляцией рецепторов миокарда (1/2)
 - Непрямой механизм: индуцированный препаратом выброс норадреналина из кардиальных окончаний симпатической нервной системы (1/2)
- Допамин увеличивает:
 - ОПСС
 - Сокращение миокарда

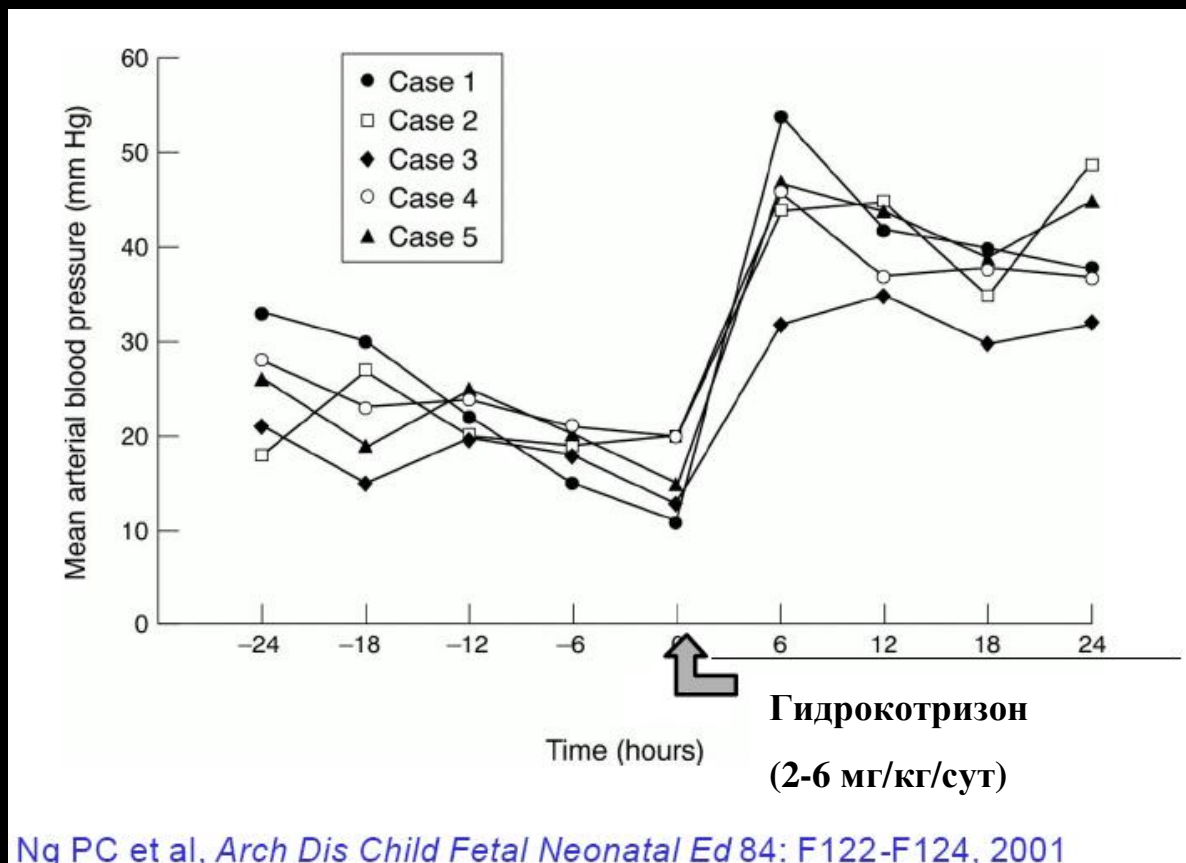
Допамин vs добутамин (2)

- Добутамин увеличивает сократимость миокарда, однако он также часто вызывает периферическую вазодилатацию
- Добутамин не оказывает такого влияния на почечный кровоток, как допамин
- Добутамин, в отличие от допамина, позволяет поддерживать баланс между поступлением кислорода к миокарду и его потребностями в нем
- **Следует тщательно титровать дозы допамина и добутамина для достижения оптимального соотношения сердечного выброса и ОПСС**

Препарат	Коммерческое название	α	β_1	β_2
Допамин	Допамин	+++	++	-
Добутамина	Добутрекс	+	+++	+
Норадреналин	Артеренол	+++	+	-
Адреналин	Супраренин	+++	+++	+++
Фенилефрин	Нео-синефрин	+++	-	-

α	<i>Сокращение гладкой мускулатуры (сосудистая стенка, бронхи)</i>
β_1	<i>Положительный хронотропный, дромотропный и инотропный эффект</i>
β_2	<i>Расслабление гладкой мускулатуры (сосудов, бронхов)</i>

Рефрактерная гипотензия, не смотря на применение волемической нагрузки и катехоламинов



На фоне тяжёлого состояния и относительной адреналовой недостаточности нарушается экспрессия адренорецепторов сердечно-сосудистой системы

- У недоношенных доминируют α - адренорецепторы
- У критически больного пациента нарушается регуляция работы и экспрессии β - и α -адренорецепторов
- Гипотензия, резистентная к прессорам у недоношенных новорожденных
- **Глюкокортикостероиды** индуцируют экспрессию адренорецепторов сердечно-сосудистой системы и некоторых других вторичных рецепторных систем

» FASEB J 1990;4:2881-90

Эффект гидрокортизона

- Синтез белковых компонентов мембранных рецепторов
- Увеличивает чувствительность сердечно-сосудистой системы к катехоламинам
- Угнетает продукцию простаглицлинов
- Подавляет индукцию iNOS (уменьшая патологическую вазодилатацию, обусловленную ССВО)
- Улучшает функционирование капилляров (увеличивает эффективный ОЦК)

» Pediatrics 1999;104:91-9

Побочные эффекты гидрокортизона

- Возрастает риск **перфорации кишечника** у новорожденных с экстремально низкой массой тела (особенно в сочетании с индометацином)
- **Нет данных** относительно влияния коротких курсов гидрокортизона на повышение риск нарушений **развития головного мозга**

» *Pediatr Res* 2005;55:465

Стратегия, принятая в ОРИТН Graz

- Клинические данные
 - При измерении АД в динамике выявлена гипотония
 - Бледная кожа
 - Мраморность
 - Нестабильность температуры
 - Удлинение времени реперфузии (симптом бледного пятна)
 - Снижение мышечного тонуса
 - Появление неврологической симптоматики (ребёнок загружается)
 - Исключены другие причины:
 - » $pCO_2 < 50 \text{ mmHg}$
 - » $SpO_2 > 90\%$
 - » Нормальная ЧСС (> 100)
- Измерение АД осциллометрическим методом
 - В результате повторных измерений (по меньшей мере трёх) выявлены значения ниже 10 перцентиля
 - Величина среднего давления у недоношенных ($< 1000\text{g}$) должна составлять $> 25 \text{ mmHg}$ в течение первых 24 часов жизни

Стратегия, принятая в ОРИТН Graz

- Оценка степени гиповолемии путём выполнения эхокардиографии или исходя из анамнеза
 - Физраствор (NaCl 0.9%)
 - 5-10 мл/кг за 30-60 минут в/в
 - Следует помнить, что гиповолемия является весьма редкой причиной гипотензии у новорождённых!
 - Эритроцитарный концентрат
 - 15 мл/кг за 15 минут в/в (I(0), Rh-(отр))
 - При наличии данных, свидетельствующих о кровопотере (предлежание или отслойка плаценты)

Стратегия, принятая в ОРИТН Graz

- **Допамин/добутамин** 2/4 мкг/кг/мин до 4/8 мкг/кг/мин
- Оценка степени **гиповолемии** и дисфункции миокарда (эхокардиография)
- Увеличение дозы **допамина /добутамина** до максимума - 6/12 мкг/кг/мин
- **Норадреналин** 0.1 мкг/кг/мин (-0.5 мкг/кг/мин) и **гидрокортизон** (2мг/кг/сут в два введения) и снижение дозы **допамина /добутамина** (4/8 мкг/кг/мин)

Стратегия, принятая в ОРИТН Graz

- Доношенные новорождённые
 - Стартовая доза **норадреналина** должна быть выше: 0.5 мкг/кг/мин
 - Эффект **гидрокортизона** у доношенных новорождённых **не доказан!**

» Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed 2006;91:213-20